



## (18384) VIDAZA, Celgene GmbH

### Änderung der Limitierung per 1. Juni 2017

#### 1 Zulassung Swissmedic

Die neue Indikation von VIDAZA wurde von Swissmedic per 19. Mai 2016 wie folgt zugelassen:

*„Behandlung von Patienten, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen nicht geeignet sind und eines der folgenden Krankheitsbilder aufweisen:*

- *Myelodysplastisches Syndrom mit intermediärem oder hohem Risiko gemäss International Prognostic Scoring System (IPSS) vom Typ refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD) oder refraktäre Anämie mit 5-19% Knochenmarksblasten (RAEB I und II)*
- *Chronisch myelomonozytäre Leukämie*
- *Akute myeloische Leukämie (AML) mit 20-30% Knochenmarksblasten und Mehrlinien-Dysplasie (gemäss Klassifikation der World Health Organisation (WHO) 2008)*
- *Akute myeloische Leukämie (AML) mit >30% Knochenmarksblasten, gemäss Klassifikation der WHO, bei älteren Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

**Studie 1:** Die Sicherheit und Wirksamkeit von VIDAZA wurde in einer internationalen, multizentrischen, kontrollierten, Phase-III-Studie mit offenem randomisiertem Parallelgruppendesign bei 488 Patienten, 65-jährig und älter mit neu diagnostizierter de-novo oder sekundärer AML mit >30% Knochenmarksblasten gemäss WHO-Klassifikation, welche nicht für eine HSZT in Fragen kommen, untersucht (**Dombret et al. Blood. 2015 Jul 16; 126(3): 291–299**).

Azacitidin plus BSC (n=241) wurden mit CCR (n=247) verglichen. CCR bestand aus BSC alleine (n=45), niedrig dosiertem Cytarabin plus BSC (n=158) oder einer Standard-Intensivchemotherapie plus BSC (n=44). Die Patienten wurden vor der Randomisierung von ihrem Arzt für eine der drei CCR ausgewählt. Patienten, die nicht in den VIDAZA-Arm randomisiert wurden, erhielten diese vorab ausgewählte Therapie.

VIDAZA wurde in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> täglich für 7 Tage, gefolgt von einer Behandlungspause von 21 Tagen (28-tägiger Behandlungszyklus), über eine mediane Anzahl von 6 Zyklen verabreicht.

In der Analyse mit insgesamt 488 Patienten (241 VIDAZA und 247 CCR) führte die Behandlung mit VIDAZA zu einem medianen Überleben von 10.4 Monaten gegenüber 6.5 Monaten bei der Behandlung mit CCR.

Das mediane Gesamtüberleben war länger in der mit VIDAZA behandelten Patientengruppe im Vergleich zu den Patienten, die optimale unterstützende Massnahmen (5.8 gegenüber 3.7 Monate; p = 0.0288) oder niedrig dosiertes Cytarabin (11.2 gegenüber 6.4 Monate; p=0.4270) erhielten. Das Gesamtüberleben war ähnlich wie in der intensiv Chemotherapie-Gruppe (13.3 gegenüber 12.2 Monate; p=0.5032).

**Studie 2:** Eine multizentrische, kontrollierte, offene, randomisierte Phase-III-Studie (**Fenaux et al. Lancet Oncology 2009;10:223-32**) mit 358 Patienten hat die Wirksamkeit von Azacitidin im Vergleich zu herkömmlichen Therapien bei folgenden Erkrankungen untersucht:

- Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (refractory anaemia with excess of blasts; RAEB);
- Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation (refractory anaemia with excess of blasts in transformation; RAEB-T);
- Modifizierte chronische myelomonozytäre Leukämie (mCMML), gemäss der French-American-British-Klassifikation (FAB).

Azacitidin plus optimale unterstützende Massnahmen („best supportive care“; BSC) wurde mit einer konventionellen Therapie („conventional care regimens“; CCR) verglichen.

CCR bestand aus BSC alleine (n=105), niedrig dosiertem Cytarabin plus BSC (n=49) oder einer Standard-Induktions-Chemotherapie plus BSC (n=25).

Die Studien-Analyse mit 358 Patienten (179 Azacitidin; 179 CCR) zeigte für die Therapie mit Vidaza ein medianes Überleben von 24.46 Monaten gegenüber 15.02 Monaten bei der Behandlung mit CCR entsprechend einem Unterschied von 9.4 Monaten (p-Wert=0.0001). Die entsprechende Hazard-Ratio betrug 0.58 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0.43; 0.77). Die Zwei-Jahres-Überlebensraten betrugen 50.8% im Azacitidin Arm gegenüber 26.2% im CCR Arm (p<0.0001). Es zeigte sich ein Überlebensvorteil für VIDAZA gegenüber der im Kontrollarm verwendeten CCR-Alternativen.

#### Sicherheit/Verträglichkeit

##### Erwachsene Patienten mit MDS, CMML und AML (20-30% Knochenmarksblasten)

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen gemäss Fachinformation waren Reaktionen an der Applikationsstelle (77.1%) einschliesslich Erythem und Schmerzen, Blutbildveränderungen (71.4%) einschliesslich Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie und gastrointestinale Beschwerden (60.6%) einschliesslich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Verstopfung.

Zu den am häufigsten genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen in der pivotalen Studie (AZA PH GL 2003 CL 001 zählten neutropenes Fieber (8.0%) und Anämie (2.3%) diese wurden auch in den unterstützenden Studien (CALGB 9221 and CALGB 8921) berichtet. Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen aus diesen drei Studien waren neutropene Sepsis, Pneumonie, Thrombozytopenie, hypersensitive Reaktionen, und hämorrhagische Ereignisse (z.B. Hirnblutung, gastrointestinale und intrakranielle Blutungen).

##### Ältere Patienten mit AML (>30% Knochenmarksblasten)

Zu den am häufigsten genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (≥30%) in der pivotalen AML Studie (AZA-AML-001) zählten Verstopfung (41.9%), Übelkeit (39.8%), Pyrexie (37.7%), Durchfall (36.9%), febrile Neutropenie (32.2%) und Neutropenie (30.1%).

Die am häufigsten in der AZA-AML-001 Studie festgestellten schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (≥10%) waren febrile Neutropenie (25.0%), Pneumonie (20.3%) und Pyrexie (10.6%). Weitere, weniger häufig genannte schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren Sepsis, Anämie, neutropenische Sepsis, Harnwegsinfektion, Thrombozytopenie, Neutropenie, Cellulitis, Schwindel und Dyspnoe.

Ferner wurde über Fälle von erhöhten Serumkreatininwerten, Niereninsuffizienz mit tödlichem Ausgang und renaler tubulärer Azidose berichtet.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung**

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 75 mg/m<sup>2</sup> täglich über 7 Tage, alle vier Wochen. Die Dosis kann auf 100 mg/m<sup>2</sup> erhöht werden, wenn nach zwei Behandlungszyklen keine vorteilhafte Wirkung zu beobachten ist und wenn abgesehen von Übelkeit und Erbrechen keine Toxizität aufgetreten ist. Es wird empfohlen, die Patienten mit mindestens 6 Zyklen zu behandeln. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient davon profitiert, oder bis eine Progression der Erkrankung eintritt.

Auf der SL ist 1 Stechampulle mit 100 mg Trockensubstanz zur Herstellung einer Injektionssuspension gelistet.

## Medizinischer Bedarf

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation ist derzeit die einzige kurative Therapie bei einer AML. Die Stammzelltransplantation wird vor allem bei jüngeren Patienten mit guter Prognose und einem passenden Spender durchgeführt. Für Patienten über 65 Jahre komme die Stammzelltransplantation nur in Ausnahmefällen in Frage. Junge Patienten erhalten eine intensive Chemotherapie.

Die Richtlinien für ältere Patienten empfehlen, je nach IPSS Performance-Status, den Einsatz von intensiver oder nicht-intensiver Chemotherapie, niedrig dosiertem Cytarabin, hypomethylierenden Substanzen (VIDAZA, DACOGEN) oder die beste unterstützende Behandlung. Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil von VIDAZA und DACOGEN sind vergleichbar. VIDAZA wird als subkutane Injektion verabreicht, DACOGEN hingegen intravenös.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG die Grundlagen zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Zweckmässigkeit des Arzneimittels, des therapeutischen Quervergleichs und des Innovationszuschlags sowie den durchschnittlichen Fabrikabgabepreis der Referenzländer.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Durchschnittlicher Fabrikabgabepreis der Referenzländer: Fr. 406.92
- Mit Limitierung:  
*„Behandlung von Patienten, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen nicht geeignet sind und eines der folgenden Krankheitsbilder aufweisen:*
  - *Myelodysplastisches Syndrom mit intermediärem oder hohem Risiko gemäss International Prognostic Scoring System (IPSS) vom Typ refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD) oder refraktäre Anämie mit 5-19% Knochenmarksblasten (RAEB I und II)*
  - *Chronisch myelomonozytäre Leukämie*
  - *Akute myeloische Leukämie (AML) mit 20-30% Knochenmarksblasten und Mehrlinien-Dysplasie (gemäss Klassifikation der World Health Organisation (WHO) 2008)*
  - *Akute myeloische Leukämie (AML) mit >30% Knochenmarksblasten, gemäss Klassifikation der WHO, bei älteren Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.“*
- Aufgrund des Preisvergleiches mit DACOGEN unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Der TQV beträgt Fr. 520.11
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Durchstf Trockensub 100 mg	Fr. 448.55	Fr. 531.35